

(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

PATENTCHRIFT

(11) DD 290 198 A5

5(51) C 07 J 53/00
C 07 J 75/00

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 J / 332 782 5	(22)	18.09.89	(44)	23.05.91
(71)	Akademie der Wissenschaften, Patentabteilung, Otto-Nuschke-Straße 22/23, O - 1080 Berlin, DE				
(72)	Wunderwald, Manfred, Dr. rer. nat.; Ponsold, Kurt, Prof. Dr. rer. nat. habil., DE				
(73)	Akademie der Wissenschaften, Zentralinstitut für Mikrobiologie und experimentelle Therapie, Beutenbergstraße 11, O - 6900 Jena, DE				
(74)	siehe (73)				
(54)	Verfahren zur Herstellung von 11 β -arylsubstituierten Estra-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-onen und 11 β -arylsubstituierten Estra-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-olen sowie deren Derivate				

(55) 11 β -arylsubstituierte Estra-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-one und 11 β -arylsubstituierte Estra-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-ole sowie deren 2'-Derivate; doppelte Ketalisierung; Epoxidierung; Grignardierung; saure Hydrolyse; Reduktion; Acetalisierung

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 11 β -arylsubstituierten Estra-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-onen und 11 β -arylsubstituierten Estra-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-olen sowie deren 2'-Derivate. Diese neuen Verbindungen sind als antigestagen wirksame Verbindungen für die pharmazeutische Forschung und Industrie von Interesse. Ihre Herstellung erfolgt durch doppelte Ketalisierung des Estra-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-ons, Epoxidierung der 5(10)-Doppelbindung, Grignardierung in der 11-Stellung und Entketalisierung sowie Dehydratisierung durch Behandlung mit Säuren bzw. anschließende Reduktion der 2'-Ketogruppe sowie deren Derivatisierung zu den Titelverbindungen.

ISSN 0433-6461

5 Seiten

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 11 β -arylsubstituierten Estr-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-onen und 11 β -arylsubstituierten Estr-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-olen sowie deren 2'-Derivate auf chemisch-synthetischem Wege. Estr-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexane mit einer Sauerstofffunktion in 2'- und einem Arylrest in 11 β -Stellung sind als Antigestagene von Interesse. Das Anwendungsgebiet der Erfindung liegt somit in der pharmazeutischen Forschung und Industrie.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

11 β -arylsubstituierten Estr-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-onen und 11 β -arylsubstituierten Estr-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-olen sowie deren 2'-Derivate und die Verfahren zu ihrer Herstellung sind neu und wurden in der chemischen Literatur und in Patenten bisher nicht beschrieben.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Herstellung von Estr-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexanen mit einer Sauerstofffunktion in 2'- und einem Arylrest in 11 β -Stellung, um sie als Antigestagene zu nutzen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein chemisch-synthetisches Verfahren zur Herstellung von 11 β -arylsubstituierten Estr-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-onen und 11 β -arylsubstituierten Estr-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-olen sowie deren 2'-Derivate anzugeben. Erfindungsgemäß wird die Aufgabe in ihrem Grundzug dadurch gelöst, daß man

- Estr-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-on mit Ethylenglykol in Gegenwart einer Säure in das 3,3-Ethylendioxy-cyclohexan umwandelt,
 - 3,3-Ethylendioxy-estra-5(10),9(11)-dien-17(S)-spiro-1'-(2',2'-ethylendioxy)-cyclohexan durch Behandlung mit einer Peroxyverbindung selektiv in das 3,3-Ethylendioxy-5 α ,10 α -epoxy-estr-9(11)-en-17(S)-spiro-1'-(2',2'-ethylendioxy)-cyclohexan überführt,
 - 3,3-Ethylendioxy-5 α ,10 α -epoxy-estr-9(11)-en-17(S)-spiro-1'-(2',2'-ethylendioxy)-cyclohexan mit einem para-substituierten Phenylmagnesiumhalogenid in Gegenwart einer Kupfer(I)-verbindung in ein 3,3-Ethylendioxy-5 α -hydroxy-estr-9-en-17(S)-spiro-1'-(2',2'-ethylendioxy)-cyclohexan mit einem para-substituierten Arylrest in 11 β -Stellung überführt und anschließend daraus
 - durch Behandlung mit einer Säure in ein 11 β -arylsubstituiertes Estr-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-on gewinnt bzw.
 - durch Reduktion und selektive Reoxidation dieses 11 β -aryl-substituiertes Estr-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-on in ein 11 β -arylsubstituiertes Estr-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-ol überführt sowie
 - daraus mit Acylierungsmitteln 11 β -arylsubstituiertes Estr-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-(2'-acyloxy)-cyclohexane gewinnt.
- Im weiteren Ausbau des Verfahrens wird
- im Verfahrensschritt a) das Estr-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-on in einem Lösungsmittel, wie Benzen oder Methylenchlorid, mit Ethylenglykol in Gegenwart eines Orthoesters, wie Orthoamelsäuretrimethylester, und einer Säure, wie Toluolsulfonsäure, bei Temperaturen zwischen 10°C und 70°C zu 3,3-Ethylendioxy-estra-5(10),9(11)-dien-17(S)-spiro-1'-(2',2'-ethylendioxy)-cyclohexan umgesetzt, im Verfahrensschritt b) das 3,3-Ethylendioxy-estra-5(10),9(11)-dien-17(S)-spiro-1'-(2',2'-ethylendioxy)-cyclohexan gelöst in einem Halogenkohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid, mit der 2molaren bis 6molaren Menge an 30%igem Wasserstoffperoxyd in Gegenwart von 1 Mol bis 3 Mol Chloralhydrat und jeweils 1 Mol bis 5 Mol Natriumcarbonat und/oder Dinatriumhydrogenphosphat unter Rühren umgesetzt, im Verfahrensschritt c) das 3,3-Ethylendioxy-5 α ,10 α -epoxy-estr-9(11)-en-17(S)-spiro-1'-(2',2'-ethylendioxy)-cyclohexan in einem Ether, wie Tetrahydrofuran, mit einem para-substituierten Phenylmagnesiumhalogenid in einem Ether, wie p-Dimethylaminophenylmagnesiumbromid in Tetrahydrofuran, in Gegenwart katalytischer Mengen einer Kupfer(I)-verbindung, wie Kupfer(I)-chlorid, bei von -35°C auf +30°C ansteigenden Temperaturen umgesetzt, im Verfahrensschritt d) das 3,3-Ethylendioxy-5 α -hydroxy-estr-9-en-17(S)-spiro-1'-(2',2'-ethylendioxy)-cyclohexan mit einem para-substituierten Arylrest in 11 β -Stellung mit einer wäßrigen Säure in einem organischen Lösungsmittel, wie verdünnter Salzsäure und Aceton, oder mit einer wasserhaltigen Säure, die zugleich als Lösungsmittel dient, wie z. B. einer Essigsäure-Wasser-Mischung, bei Temperaturen zwischen 20°C und 100°C behandelt bzw.
 - im Verfahrensschritt e) die Reduktion eines 11 β -arylsubstituierten Estr-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-ons mit Di-isobutylaluminiumhydrid in einem Kohlenwasserstoff oder Kohlenwasserstoffgemisch, wie Toluol oder Hexan oder deren Gemisch, bei -60°C bis +20°C vorgenommen und durch nachfolgenden Zusatz eines Ketons, wie Acetons, bei -60°C bis +20°C die selektive Reoxidation der 3-Hydroxygruppe bewirkt sowie

